Aus der königl. medizinischen Universitätsklinik Kiel.
Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm.

Adrenalin und die sympathische Innervation der Niere in ihrem Einfluß auf den Kochsalzstoffwechsel.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät der Albertus-Universität in Königsberg i. Pr.

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Walter Julius Bulcke
Kaiserlichem Marine-Assistenzarzt.

KÖNIGSBERG i. PR.
Buchdruckerei Otto Kümmel.
1917.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Königlichen Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.
Referent: Prof. Dr. Schittenhelm.

Meiner lieben Mutter

und dem Andenken meines verstorbenen Vaters

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0178

Die berühmten Experimente von *Claude Bernard* beweisen die Abhängigkeit der Nierenfunktion von Alterationen im Bereich des Nervensystems. Stich am Boden des vierten Ventrikels, an einem Punkte vor der zur Glykosurie führenden Piqûre, bedingt einen starken Anstieg der ausgeschiedenen Urinmengen.

Der zur Ausscheidung gelangende Harn ist ganz allgemein das Produkt der Zusammenarbeit zweier in der Niere selbst gelegener Faktoren, der Gefäße und Nierenzellen. Die Gefäße lassen in ihrer Anordnung zwei mehr oder weniger selbständig arbeitende Gebiete erkennen, einmal die Glomeruli, welche das Blut wie mit einer osmotischen Membran gegenüber dem Lumen der Harnkanälchen abschließen, und andererseits die Gefäßverzweigungen im Bereich der Harnkanälchenepithelien. Die Glomeruli wurden von jeher als Filtrationsapparate der Nieren betrachtet, und sie arbeiten im wesentlichen nach physikalischen, osmotischen Gesetzen. Die Gefäße der Tubuli sind in ihrer Bedeutung weniger gut zu charakterisieren; ihre hauptsächliche Bedeutung wird darin liegen, daß sie für die Ernährung der Epithelien selbst zu sorgen haben. Der zweite Komplex, welcher bei der Ausscheidung des Harns eine maßgebende Rolle spielt, ist die Gesamtheit der Kanälchenepithelien. Ihre Funktion bildet ein viel umstrittenes Gebiet, doch geht aus den überaus zahlreichen, sich über viele Jahrzehnte hin erstreckenden Untersuchungen

mit aller Deutlichkeit hervor, daß diesen Zellen eine aktive sekretorische Fähigkeit zugeschrieben werden muß. Während die Funktion der Gefäßschlingen in hohem Grade abhängig ist von den Strömungsverhältnissen des Blutes, sind für die Epithelien »vitale« Bedingungen maßgebend, welche je nach Erfordernis eine vermehrte oder verminderte Ausscheidung harnfähiger Substanzen ermöglichen.

Nach diesen wenigen Bemerkungen ist es klar, daß sich nervöse Einflüsse auch wieder in zweierlei Weise bemerkbar machen können. Sie können sich rein auf das Gebiet der Gefäße beschränken und sind dann als vasomotorisch zu bezeichnen, oder aber sie ziehen die Funktion der Zellen selbst in Mitleidenschaft. Die vasomotorische Beeinflußbarkeit der Harnausscheidung wurde von physiologischer Seite von jeher als bewiesen anerkannt. Nicht nur durch elektrische Reizung der betreffenden zur Niere ziehenden Nerven, sondern auch durch Eingriffe im zentralen Nervensystem ist die Ausscheidung des Harns ganz gesetzmäßigerweise umzustimmen. Für die Nierenzellen selbst hingegen haben die Physiologen bis in die jüngste Zeit spezifische nervöse Einflüsse als unbewiesen immer wieder abgelehnt.

Die anatomischen Verhältnisse der Innervation der Niere gestalten sich, wie auch z. B. aus der schönen Zusammenstellung von *Renner* hervorgeht, so, daß der Hauptanteil der Nervenzweige, welche in den Plexus renalis und von da zum Hilus in der Niere ziehen, dem Sympathicus entstammen. Auch der Vagus schickt verschiedene Zweige zu dem Nervengeflecht der Niere, eine direkte Verbindung mit dem Plexus renalis ist

aber nicht immer mit Sicherheit nachzuweisen. Es bestehen außerordentlich viel Varietäten in der topographischen Anordnung der Nervenverbindungen. Die Äste aus dem Vagus treten an Zahl aber immer stark zurück gegenüber den sympathischen Fasern. In der Niere selbst sind schon von *Koelliker* u. a. Nerven mikroskopisch nachgewiesen worden; dieselben schienen sich aber vorwiegend an den Verlauf der Gefäße zu halten und mußten als Gefäßnerven betrachtet werden, bis es den sorgfältigen Untersuchungen von *Smirnow* schließlich gelang, Fasern nachzuweisen, welche mit den sekretorischen Zellen der Harnkanälchen selbst in innige Verbindung treten. Es ist nach dem Gesagten einleuchtend, daß die anatomische Grundlage für die Ansicht, daß die Sekretionsarbeit der Nierenzellen durch nervöse Alterationen direkt und spezifisch verändert werden könne, gegeben ist und es bleibt übrig, die Lücke in unseren Kenntnissen über die Funktionen des Organs durch physiologische Experimente auszufüllen.

Die Beurteilung der Nierensekretion stützt sich einmal auf die Verfolgung der Volumschwankungen des Organs. Anwachsen des Volumens weist auf vermehrte Blutfülle und dementsprechend gewöhnlich auf verbesserte Durchströmung der Niere hin. Das Umgekehrte, eine Verkleinerung des Organs mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Verengerung des Stromgebiets. Ein weiteres Mittel speziell die Blutversorgung des Organs zu kontrollieren besteht darin, daß man die Menge des Nierenvenenbluts direkt mißt. Schließlich gibt der Harn seinem Aussehen und seiner Menge nach auch Aufschluß über die Verhältnisse im Bereich

des Gefäßsystems. Alle diese Methoden sind aber nur von beschränktem Wert gegenüber einem Vorgehen, welches die Konzentrationsschwankungen des Harns und dabei die Mengenverhältnisse der einzelnen gelösten Bestandteile sorgfältig berücksichtigt. Die Klinik hat zur Lösung dieser Fragen wesentlich beigetragen. Aus dem Studium der Herzkrankheiten geht hervor, daß ein Sinken der Herzkraft, wobei die Niere selbst in keiner Weise krankhaft verändert erscheint, die Harnausscheidung verringert unter gleichzeitiger Zunahme der osmotischen Konzentration. Es muß also verlangt werden, daß bei rein vasomotorischen Störungen im Bereich der Nieren eine Abnahme der Urinmenge stets parallel geht einer Konzentrationssteigerung des Harns, und umgekehrt kann man aus einem solchen Verhalten des Urins bis zu einem gewissen Grade den Schluß ziehen, daß nicht die Epithelien der Tubuli in erster Linie in ihrer Funktion verändert sind, sondern daß die Schädigung ganz vorwiegend die Gefäße betrifft. Wir möchten diesen Punkt besonders hervorheben, weil damit eine gewisse Abtrennung von vasomotorischen gegenüber sekretorischen Störungen möglich erscheint.

Wenn man unter diesen Gesichtspunkten die Versuche betrachtet, welche das Zustandekommen der Hydrurie nach Piqûre des vierten Ventrikels erklären sollen, so ist zunächst auffallend, daß früher fast ausschließlich allein die Harnmenge verfolgt wurde. Auch *Eckhard* hat sich auf die Feststellung der ausgeschiedenen Menge beschränkt. Sein Schüler *Knoll* machte dann weitere Angaben speziell über die Konzentrationsverhältnisse des ausgeschiedenen Harns,

ohne sich über die vasomotorische oder sekretorische Art der beobachteten Störung genau Rechenschaft geben zu können. So konnte *Erich Meyer* als erster die wichtige Feststellung machen, daß merkwürdigerweise nach Piqûre trotz der Zunahme der Harnmenge die Konzentration des Harns gewöhnlich noch höher erscheint, als vor dem Eingriff. Dieses Verhalten der Niere ist in keiner Weise zu vereinbaren mit der Annahme, daß durch die Piqûre eine rein vasomotorische Änderung der Nierenfunktion gesetzt worden sei. Denn vermehrte Harnmenge erhöht wohl gewöhnlich die absoluten Werte der ausgeschiedenen Harnbestandteile, hingegen ein Anstieg der prozentualen Zahlen über die Vorperiode hinaus ist so nicht zu erklären. Man ist gezwungen, eine Störung der sezernierenden Nierenzellen selbst, unter Umständen neben einer vasomotorischen Alteration anzunehmen.

Diese Frage steht in naher Beziehung zu den Folgeerscheinungen, welche man bei Durchtrennung des Nervus Sympathicus sieht. Schon *Claude Bernard* hatte die Feststellung gemacht, daß nach Sektion des Splanchnicus major die Urinmenge relativ rasch ansteigt, bei Reizung des peripheren Stumpfes dagegen vermindert wird. *Eckhard* hat diesen Verhältnissen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Er konnte beim Hund die Angaben von *Bernard* bestätigen. Beim Kaninchen bekam er aber nach Durchtrennung des Nerven keine Vermehrung der Harnmenge. *Knoll* hat dann auf seine Veranlassung die Beschaffenheit des Harns nach der Durchschneidung des Splanchnicus näher untersucht, und fand, daß der Harn auf der Seite des vorgenommenen Eingriffs zwar immer ein

geringeres spezifisches Gewicht hat als jener der anderen Niere. Diese Differenz war dagegen nicht groß und stand nicht im geraden Verhältnis zu der Größe der Harnvermehrung. Wir sehen, man war in der Erforschung der fraglichen Verhältnisse schon einen Schritt weiter gekommen. Erst *Grek* wies aber in den letzten Jahren mit aller Deutlichkeit darauf hin, daß nach Durchtrennung des sympathischen Nerven nicht nur die Urinmengen ansteigen, sondern die Chloride dabei prozentual deutlich vermehrt ausgeschieden werden. Er glaubt, daß die Chloridvermehrung nach Splanchnicusdurchtrennung durch die Erweiterung der Blutgefäße in der Niere verursacht wird. *Erich Meyer* griff dann die Frage von neuem auf, bestätigte die Befunde von *Grek*, war aber anderer Ansicht in Bezug auf die Bedeutung der beobachteten Erscheinungen; er hielt die Vermehrung der prozentualen Chlorwerte nicht für vereinbar mit der Annahme einer rein vasomotorischen Änderung der Nierenfunktion, sondern postulierte das Bestehen von Störungen der Nierenzellen selbst. Und schließlich konnten *Asher* und *Jost* durch eine Versuchsanordnung, bei der eine Gefäßverengerung ausgeschlossen war, den Nachweis leisten, daß Reizung des Splanchnicus auch so eine Hemmung der Harnausscheidung verursacht.

Seit *Langley* und *Elliot* weiß man, daß der elektrischen Reizung des Sympathicus gleichkommt der pharmakologische Reiz durch Einwirkung von Adrenalin auf die betreffenden nervösen Teile. Es lag also nahe, die Veränderungen der Nierenfunktion, welche man nach Reizung und Durchtrennung des

Splanchnicus erhielt, auszudehnen auf Untersuchungen, welche das Verhalten der Urinsekretion vor und nach der Einspritzung von Adrenalin zu untersuchen gestatten. Trotz seiner übrigen weitgehenden Vollständigkeit sind die Bemerkungen in dem Werke von *Biedl* über die physiologischen Wirkungen des Adrenalins auf die Niere recht spärlich. Es wird festgestellt, daß durch das Adrenalin die Blutversorgung wesentlich beeinflußt wird, indem auf minimale Mengen eine Vasokonstriktion mit Verminderung des Nierenvolums einsetzt, welche späterhin von einer mächtigen Volumenzunahme und Vasodilatation gefolgt ist. »Es können wohl die durch Adrenalin hervorgerufenen Veränderungen in der Sekretionstätigkeit der Niere in erster Linie auf die veränderten Zirkulationsverhältnisse bezogen werden.« Weiterhin wird aber schon darauf aufmerksam gemacht, daß beim Kaninchen Injektion von Adrenalin (subkutan) starke Steigerung der Diurese bedingt, welche aber auffallenderweise mit starker Verminderung des Kochsalzgehalts des Urins (absolute Werte) einhergeht. Die gemachte Angabe stützt sich im wesentlichen auf eine Mitteilung von *Biberfeld*. Die Diurese war in seinen Versuchen oft schon vorüber oder kam garnicht zustande und trotzdem bemerkte man fast völliges Verschwinden der Chloride im Harn. Die erwähnten Versuche wurden an Tieren vorgenommen, deren Urin alle Viertelstunden untersucht wurde. (Ureterenkanüle).

Schattiloff äußerte sich auch über die »Nierensekretion im Licht der Adrenalinwirkung«, er untersuchte den Harn alle Tage auf sein Volum, spezifisches

Gewicht, Trockenrückstand und Acidität; in einer Anzahl von Fällen bestimmte er ebenfalls den Stickstoffgehalt. Die erhobenen Befunde sind bei der eingehaltenen Versuchsanordnung hier kaum zu verwerten. Es wurde gefunden, daß bei zunehmender Vergiftung mit Adrenalin die Urinmenge zunimmt, sowie die Menge der ausgeschiedenen festen Bestandteile, namentlich der stickstoffhaltigen. Toxische Dosen bedingen eine Vermehrung des Urins mit Verdünnung desselben. *Schattiloff* scheint die Adrenalinwirkung als ausschließlich vasomotorisch anzusehen.

Auf dem Kongreß für innere Medizin 1914 berichtete *Frey* über Versuche, welche gemeinsam mit *Wels* zur Ausführung kamen, bei denen am Menschen und am Kaninchen die Urinausscheidung nach subkutaner Injektion von Adrenalin verfolgt wurde. Es ergab sich das eindeutige Resultat, daß, wie es schon beim Kaninchen *Biberfeld* beobachtet hatte, die Einverleibung des Adrenalins beim Menschen konstant eine Verminderung der Chlorwerte zur Folge hat und zwar völlig unabhängig von der Menge des ausgeschiedenen Urins. Bald nehmen die Mengen zu, bald fallen sie oder bleiben ganz unverändert, stets kommt es aber etwa 2 Stunden nach Einverleibung des Giftes zu dem Abfall der Chlorzahlen.

Die gemachten Beobachtungen stimmen gut überein mit den experimentellen Ergebnissen, zu denen *Erich Meyer* zusammen mit *Jungmann* gekommen ist. Die Autoren hatten bei Durchtrennung des Splanchnicus eine von den Urinmengen unabhängige Zunahme der Chlorwerte im Harn gefunden. Durch die pharmakologische Reizung des Sympathicus mit Adrenalin ist

es gelungen zu zeigen, daß dabei im Gegenteil die Ausscheidung des Kochsalzes abnimmt.

Die hier mitzuteilenden Versuche bilden die Fortsetzung der Arbeit von *Frey* und *Wels*. Die Nebenniere sezerniert ihr Sekret dauernd in minimalen Mengen in das Blut. Die bisherigen Versuche mit Adrenalin wurden sämtlich mit subkutaner Injektion vorgenommen und dazu in relativ hohen Dosen. Die dabei eingehaltenen Bedingungen weichen also von Verhältnissen, wie sie in der Physiologie maßgebend sein werden, für die Ausscheidung des Adrenalins ziemlich stark ab. Um den Einfluß des Adrenalins auf den Kochsalzstoffwechsel klarzustellen, war eine weitere Bearbeitung mit abgeänderter Versuchsanordnung notwendig.

Es wurden ausschließlich Kaninchen im Gewicht von 1500—2500 gr. verwendet. In leichter Äthernarkose wurde eine Blasenkanüle angelegt und daraufhin die Vena jugularis und die Carotis freipräpariert. Sodann erfolgte die Einführung von Kanülen in die Vene und in das arterielle Gefäß. Die Vene wurde mit einer Bürette in Verbindung gesetzt, aus welcher unter einem bestimmten Druck *Ringer*'sche Flüssigkeit möglichst konstant zufloß. An der Carotis wurde der Blutdruck am Kymographion graphisch registriert.

Zuerst wurde eine Reihe von Normalversuchen gemacht, um die Ausscheidungsverhältnisse des Harns bei einer gewissen Zuflußgeschwindigkeit der *Ringer*'schen Lösung festzustellen, sodann vermischte man die *Ringer*'sche Lösung mit geringen Mengen käuflichen Adrenalins (Parke Davis) und führte die Versuche in derselben Weise aus.

1. Normalversuche.

Versuch 1.

Beginn 7 Uhr 5 Min. Alle 6 Min. fließen 10 ccm *Ringer*'scher Lösung zu.

Nr.	Urin Zeit	Menge ccm	Cl. %	Cl. abs.	N. %	N. abs.	Bemerkungen
I.	7,05—7,15	1	0,87	0,025	—	—	
II.	—7,30	1	(mit I vereinigt)				
III.	—7,45	3,2	0,98	0,03	—	—	
IV.	—8,00	5,5	1,1	0,06	—	—	
V.	—8,15	13,0	1,02	0,13	—	—	
VI.	—8,30	20,0	0,98	0,19	—	—	
VII.	—8,45	19,0	0,91	0,17	—	—	

Man sieht, daß die Chlorwerte absolut ansteigen, bis sie von Urin VI an ungefähr konstant bleiben. Die relativen Werte halten sich nahezu auf gleicher Höhe. Der Versuch ist zu kurz, denn es hängt von einer guten Beurteilung der Adrenalinwirkung, wie aus späteren Versuchen hervorgeht, alles davon ab, daß man eine lange Vorperiode einschaltet.

Versuch 2.

Beginn 3,50 Uhr, alle 6 Min. fließen 10 ccm *Ringer*'scher Lösung zu.

Nr.	Urin Zeit	Menge ccm	Cl. %	Cl. abs.	N. %	N. abs.	Bemerkungen
I.	3,50—4,35	1	—	—	—	—	
II.	—4,50	1,5	1,1	0,02	0,11	0,027	
III.	—5,05	18,5	0,95	0,17	0,25	0,047	
IV.	—5,20	11,5	1,09	0,12	0,16	0,018	
V.	—5,35	15,5	0,19	0,16	0,19	0,029	
VI.	—5,50	13,0	1,19	0,15	0,17	0,025	
VII.	—6,05	14,5	1,19	0,17	0,17	0,027	
VIII.	—6,20	17,5	1,02	0,17	0,15	0,024	
IX.	—6,35	17,5	1,07	0,18	0,18	0,024	

Der Versuch erstreckt sich über mehr als $2^1/_2$ Stunden. Es geht aus der Tabelle hervor, daß in Bezug auf das Kochsalz die relativen Werte eine gute Gleichmäßigkeit aufweisen. Die absoluten Werte steigen langsam gleichförmig an und halten sich dann ziemlich konstant. Die Ausscheidung des Stickstoffs stellt sich prozentual und absolut nach relativ kurzer Zeit auf eine ziemlich gute Konstanz ein.

Versuch 3.

Beginn 5,25. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm *Ringer*'scher Lösung zu.

Nr.	Urin		Cl.		N.		Bemerkungen
	Zeit	Menge ccm	%	abs.	%	abs.	
I.	5,25—5,40	0	—	—	—	—	
II.	—5,50	0,8	0,87	0,07	—	—	
III.	—6,10	3,5	1,52	0,052	1,19	0,041	
IV.	—6,25	15,5	1,09	0,170	0,29	0,046	
V.	—6,40	22,0	1,02	0,224	0,18	0,041	
VI.	—6,55	12,5	1,09	0,137	0,20	0,030	
VII.	—7,10	15,0	1,24	0,18	0,24	0,036	
VIII.	—7,25	20,5	1,02	0,209	0,18	0,037	
IX.	—7,40	22,5	0,98	0,220	0,17	0,039	
X.	—7,55	29,0	0,91	0,261	0,15	0,043	
XI.	—8,10	26,0	0,88	0,238	0,14	0,036	
XII.	—8,25	23,5	0,95	0,225	0,14	0,034	

Der Versuch erstreckt sich genau über drei Stunden. Man kann aus den Zahlen ersehen, wie das Kochsalz absolut bis zum Urin VIII mit geringen Schwankungen steigt und sich dann recht gut konstant hält. Die relativen Werte halten sich innerhalb enger Grenzen konstant. Die Stickstoffzahlen halten sich absolut ziemlich konstant, prozentual fallen sie etwas, entsprechend der Zunahme der Urinmenge.

Die Absicht, in der diese mitgeteilten Versuche unternommen wurden, war die, nach einer gewissen Zeit in Bezug auf Kochsalz und Stickstoff eine zuverlässige Konstanz in den Werten zu bekommen. Diese Bedingung wird durch eine Versuchsanordnung, wie sie z. B. der Versuch 3 darstellt, erfüllt.

Es mag gleich erwähnt werden, daß der Blutdruck in der ersten halben Stunde meist einen Anstieg um 5—10 mm erkennen läßt, dann hält er sich die folgende Zeit über konstant. Gegen das Ende der dritten Stunde zeigt sich, soweit die leicht eintretende Gerinnung in der Kanüle eine Beurteilung ermöglicht, eine leichte Drucksenkung.

2. Adrenalinversuche.

Versuch 4.

Beginn 1,00. Alle 6 Minuten fließen 10 ccm *Ringer*'sche Lösung durch die Venenkanüle zu. Um 2,06 wird die *Ringer*'sche Lösung in der Kanüle ersetzt durch eine adrenalinhaltige Lösung in der Konzentration 1 : 250000. Die Zuflußgeschwindigkeit bleibt immer dieselbe.

Aus der Tabelle (siehe folgende Seite) geht hervor, daß kurze Zeit nach dem Zufluß des Adrenalins die Chlorwerte absolut deutlich sinken, während die Prozentzahlen erst noch ansteigen, um später wieder zu fallen. Die Ausscheidung des Stickstoffes verhält sich sehr gleichmäßig mit Ausnahme des Werts von Urin VII, welcher aus unbekannten Gründen ganz aus der Reihe fällt.

Nach den Bemerkungen, welche wir zu den Normalversuchen gemacht hatten, muß bei dem erwähnten Versuch die Aussetzung gemacht werden,

Nr.	Urin Zeit	Menge ccm	Cl. %	Cl. abs.	N. %	N. abs.	Bemerkungen
I.	1,00—1,45	kein Urin					
II.	—2,00	15	Urin verschüttet				
III.	—2,15	13	1,12	0,14	0,20	0,028	
IV.	—2,30	13,5	1,00	0,13	0,19	0,026	
V.	—2,45	4,5	1,05	0,04	0,16	0,001	Adrenalin fließt zu
VI.	—3,00	1,0	1,75	0,01	0,04	0,015	
VII.	—3,15	5,5	1,63	0,08	0,21	0,028	
VIII.	—3,30	7,5	1,17	0,08	0,13	0,024	
IX.	—3,45	12,5	0,84	0,10	0,16	0,020	

daß die Vorperiode, die Zeit vor dem Zuflusse der adrenalinhaltigen *Ringer*lösung zu kurz ist.

Versuch 5.

Beginn der Infusion 11 Uhr 15 Min. alle 6 Min. fließen 10 ccm zu. 12 Uhr 20 Min. gelangt die adrenalinhaltige Lösung in die Vene; die Lösung ist von derselben Konzentration wie in dem vorangehenden Versuch 1 : 250000

Nr.	Urin Zeit	Menge ccm	Cl. %	Cl. abs.	N. %	N. abs.	Bemerkungen
I.	11,15—11,30	2,5	0,93	0,023	1,22	0,030	
II.	—11,45	4,	1,05	0,040	0,29	0,011	
III.	—12,00	3,5	3,3	0,115	?	?	
IV.	—12,15	12,0	1,14	0,136	0,33	0,028	
V.	—12,30	20,0	1,14	0,228	0,17	0,034	Adrenalin fließt zu
VI.	—12,45	10,5	1,28	0,132	0,20	0,021	
VII.	— 1,00	14,0	1,38	0,193	0,21	0,030	
VIII.	— 1,15	9,5	1,16	0,119	0,23	0,021	
IX.	— 1,30	10,5	1,37	0,161	0,12	0,013	
X.	— 1,45	9,5	1,49	0,135	0,24	0,022	

Die absoluten Chlorwerte zeigen ein ähnliches Verhalten wie in dem vorangehenden Versuch. Sogleich nach Zufuhr des Adrenalins fallen sie beträchtlich

ab. Beim Vergleich dieser Werte mit den zur Ausscheidung gelangenden Urinmengen fällt auf, daß diese letzteren durch das Adrenalin offenbar vermindert werden, und zwar während der ganzen Dauer des Zuflusses. Wir werden später das Verhalten des Kochsalzes noch speziell kritisieren. Es mag hier genügen darauf hinzuweisen, daß die prozentualen Zahlen für Kochsalz nicht während der Verminderung der Urinmengen ansteigen, wie man es bei Zuständen sieht, die mit einer Verschlechterung der Blutströmung in der Niere einhergehen; sondern die fraglichen Werte halten sich die ganze Zeit hindurch auf fast konstanter Höhe. Was den Stickstoff anbelangt, so sind die prozentualen wie die absoluten Werte ziemlich konstant.

Es mag erwähnt werden, daß in den Normalversuchen darauf geachtet wurde, ob der Urin im Verlauf der Periode Eiweiß oder Zucker nachweisen lasse. Es war das niemals der Fall. In dem eben beschriebenen Versuch wurden sämtliche Urine auf Eiweiß untersucht. In der Vorperiode sowohl wie später ergab die Kochprobe mit Essigsäure eine Spur Trübung; dieselbe wurde durch das Adrenalin in keiner Weise verändert. Die Prüfung auf die Anwesenheit von Zucker dagegen durch die *Trommer*'sche Probe ergab von Urin VI an ein positives Resultat, ein Befund der als nicht gewöhnlich zu bezeichnen ist, indem verschiedene Autoren die Adrenalinglykosurie vermißten, sobald die Injektion intravenös gemacht wurde. Doch ist zu bedenken, daß in unserem Falle die Lösung sehr wenig konzentriert war, deshalb machte sich der Einfluß des Adrenalins auf die Nierengefäße nicht in dem Maße störend geltend, wie in den Versuchen

mancher Autoren. Die Harnmengen nehmen zwar auch hier ab, doch nicht in dem Maße, daß sie die Ausscheidung des durch Adrenalin mobilisierten Zuckers verhindert hätten.

Versuch 6.

Beginn der Infusion 7 Uhr, alle 6 Min. fließen 10 ccm *Ringer*'sche Lösung zu. Die adrenalinhaltige Flüssigkeit gelangt 8,57 in die Vene. Die Konzentration der Lösung betrug wieder 1 : 250000.

Nr.	Urin Zeit	Menge ccm	Cl. %	Cl. abs.	N. %	N. abs.	Bemerkungen
I.	7,00— 7,15	0,2	—	—	0,35	0,007	
II.	— 7,30	0,6	—	—	0,15	0,009	
III.	— 7,45	1,7	2,0	0,035	1,23	0,021	
IV.	— 8,00	5,4	1,5	0,082	0,68	0,037	
V.	— 8,15	8,6	1,40	0,117	0,44	0,038	
VI.	— 8,30	11,2	1,26	0,138	0,29	0,033	
VII.	— 8,45	33,8	0,95	0,320	0,17	0,060	
VIII.	— 9,00	23,5	0,95	0,220	0,15	0,036	Adrenalin fließt zu
IX.	— 9,15	17,5	1,17	0,204	0,18	0,033	
X.	— 9.30	18,6	1,12	0,207	0,17	0,033	
XI.	— 9,45	22,0	1,07	0,233	0,15	0,033	
XII.	—10,00	23,5	0,95	0,220	0,12	0,030	
XIII.	—10,15	17,0	1,12	0,120	0,15	0,026	

Bei diesem Versuch ist die gute Konstanz der Stickstoffwerte besonders deutlich. Adrenalin scheint aber hier gar keinen nennenswerten Einfluß auf die Diurese gehabt zu haben, weder auf die Urinmenge noch die Werte für Cl. und N. Zur Erklärung dieses ungewöhnlichen Verhaltens möchten wir in erster Linie daran erinnern, daß das Adrenalin in neutraler oder leicht alkalischer Lösung außerordentlich leicht oxydiert wird. Wir gingen in anderen Versuchen bei der Bereitung der Lösung immer so vor, daß nach

Herstellung der bestimmten Konzentration zu 250 ccm Flüssigkeit jeweils 3 Tropfen verdünnte Salzsäure hinzugefügt wurden, und ferner achteten wir darauf, daß die Lösung vor Beginn des Versuchs möglichst frisch hergestellt wurde. In dem erwähnten Versuch war diese letztere Vorsichtsmaßregel aus äußeren Gründen unterblieben. Die Lösung war 10 Stunden gestanden. Sehr wahrscheinlich war in dieser Zeit ihr Gehalt an aktiver Substanz schon wesentlich geringer geworden.

Versuch 7.

Beginn der Infusion 5 Uhr 30 Min. Die Einlaufgeschwindigkeit der Lösung wurde diesmal geringer gewählt; in 10 Min. strömten 10 ccm in die Vene. Die Adrenalinlösung wurde dementsprechend konzentrierter genommen, d. h. zwei mg auf 300 ccm Flüssigkeit, sodaß in der Zeiteinheit gleichviel Adrenalin dem Organismus einverleibt wurde wie in den übrigen Versuchen. Die adrenalinhaltige Lösung gelangte um 8 Uhr 30 Min. in die Vene.

Nr.	Urin		Cl.		N.		Bemerkungen
	Zeit	Menge ccm	%	abs.	%	abs.	
I.	5,30—7,15	wenig blutiger Urin.					
II.	—7,30	3,0	0,69	0,020	1,03	0,031	
III.	—7,45	11,5	1,00	0,115	0,34	0,040	
IV.	—8,00	18,5	1,00	0,185	0,14	0,027	
V.	—8,15	9,5	1,07	0,102	0,15	0,015	
VI.	—8,30	**12,5**	1,31	**0,163**	0,21	0,027	
VII.	—8,45	**7,5**	0,81	**0,061**	0,39	0,029	Adrenalin fließt zu
VIII.	—9,00	10,0	1,96	0,169	0,30	0,030	

Der Versuch verlief in der Hinsicht nicht einwandsfrei, als die Diurese lange Zeit schlecht blieb, und daß die ersten Urinportionen deutliche Beimengungen von Blut enthielten. Wir zentrifugierten

jeden Urin sofort nach Beendigung des Versuchs. Die roten Blutkörperchen sedimentierten gut; die überstehende Flüssigkeit war klar, nicht hämoglobinhaltig und wurde so zu den Bestimmungen verwendet. Wir glauben dadurch Fehler gerade in Bezug auf die Stickstoffuntersuchungen genügend ausgeschaltet zu haben.

Nach Adrenalinzufuhr erreicht die Urinausscheidung den niedrigsten Wert von 7,5 ccm gegenüber den 12,5 ccm der Vorperiode. Die prozentualen Cl. Werte zeigen trotzdem ebenfalls einen deutlichen Abfall, wodurch die Ausscheidung der Chloride von 0,16 auf 0,06 zurückgedrängt wird. Die absol. N.-Werte bleiben durch das Adrenalin unbeeinflußt.

Die gewählte Versuchsanordnung mit geringer Zuflußgeschwindigkeit erwies sich, wie die beigegebenen Zahlen beweisen, für unsere Zwecke als ungeeignet. Die Diurese ist mangelhaft. Je kleiner die Urinmengen, um so größer die Fehlerquellen. Wir verzichteten darauf, ähnliche Versuche zu wiederholen.

Versuch 8.

Beginn der Infusion 8,00 Uhr. Alle 6 Min. 10 ccm *Ringer*'sche Lösung. Um deutliche Ausschläge zu bekommen, wurde die Konzentration der Adrenalinlösung auf das Doppelte erhöht und betrug also jetzt 1 : 125000. Die Lösung wurde unmittelbar vor Benutzung hergestellt.

Der Versuch ist in bezug auf das Verhalten des Kochsalzes wie die Tabelle zeigt (siehe folgende Seite) ganz eindeutig ausgefallen. Gleich nach Einsetzen der Adrenalineinwirkung fallen die absoluten Werte von 0,19 auf 0,10. Die Urinmengen fallen ebenso von

Nr.	Urin Zeit	Menge ccm	Cl. %	Cl. abs.	N. %	N. abs.	Bemerkungen
I.	8,00— 9,00	2,0	2,34	0,046	1,2	0,024	
II.	— 9,15	3,0	2,34	0,070	0,6	0,018	
III.	— 9,30	7,7	2,09	0,093	0,24	0,019	
IV.	— 9,45	13,2	1,06	0,140	0,12	0,017	
V.	—10,00	9,2	1,28	0,118	0,13	0,012	
VI.	—10,15	28,0	1,03	0,288	0,07	0,020	
VII.	—10,30	24,5	1,03	0,252	0,06	0,016	
VIII.	—10,45	**22,0**	0,88	**0,196**	0,07	0,016	Adrenalin fließt zu
IX.	—11,00	**11,0**	0,98	**0,107**	0,06	0,006	
X.	—11,15	17,0	0,77	0,131	0,05	0,010	

22 auf 11 ccm. Die Konzentration des Urins, d. h. die relativen Kochsalzwerte steigen aber nicht dementsprechend an, sondern zeigen nur die leichte Vermehrung von 0,88 auf 0,98. Deshalb bleibt die absolute Ausscheidung der Chloride stark zurück. Das Adrenalin scheint hier außer dem Kochsalz auch den Stickstoff in seiner Ausscheidung in hemmendem Sinne beeinflußt zu haben; wenigstens muß der Wert des Urins IX als auffallend niedrig bezeichnet werden; kurz danach zeigen die Zahlen allerdings wieder einen Anstieg.

Ergebnisse.

1. Bei intravenöser Infusion adrenalinhaltiger *Ringer*lösung beim Kaninchen werden die Urinmengen regelmäßig kleiner und bleiben es, solange die Zufuhr dieser Lösung aufrecht erhalten wird.
2. Die Ausscheidung von Kochsalz im Harn wird in den meisten Versuchen deutlich beeinflußt, indem trotz der einsetzenden Oligurie nicht nur die

absoluten Werte, sondern auch die prozentualen Zahlen fallen.

3. Die Stickstoffausscheidung zeigt wenigstens in einzelnen Versuchen dieselben Schwankungen wie Kochsalz.

Die gewonnenen Resultate stehen einmal in vollkommener Übereinstimmung mit den Versuchsergebnissen, wie sie *Frey* und *Wels* erhalten hatten, bei subkutaner Einverleibung des Adrenalins mit relativ hohen Dosen. Dadurch erhalten die Ergebnisse der genannten Autoren einen vermehrten Wert, in dem die Adrenalinwirkung nun nicht mehr als toxisch bezeichnet werden kann.

Die gemachten Beobachtungen verdienen aber auch in der Hinsicht Interesse, als sie zeigen, daß die sympathische Innervation der Niere für die Sekretion des Kochsalzes im Organismus von nicht zu vernachlässigender Bedeutung ist. Es ist durch die vorgenommene Untersuchung allerdings nicht bewiesen, daß das Adrenalin unter physiologischen Bedingungen die erwähnten Veränderungen, den deprimierenden Einfluß auf die Ausscheidung speziell des Kochsalzes hat. Denn die gleichzeitig vorgenommene Registrierung des Blutdrucks zeigt, daß die verwendeten Konzentrationen, so gering sie auch sind, doch stets eine deutliche Erhöhung des Blutdrucks zur Folge haben, wenn auch die Infusion an sich wohl geeignet wäre, den Blutdruck etwas in die Höhe zu treiben. Ferner kommt es auch zu Glykosurie. Diese beiden Momente genügen, um den Einwand gegen die Bedeutung der erhobenen

Befunde für die Physiologie, daß die Adrenalinmengen höher waren als sie im Organismus vorkommen, berechtigt erscheinen zu lassen. Weitere Versuche haben zu entscheiden, ob Adrenalinmengen in Dosen, welche den Blutdruck nicht erhöhen und auch nicht zu Glykosurie führen, schon die Kochsalzausscheidung hemmen.

Die Art der beobachteten Alteration der Nierenfunktionen ist unschwer zu deuten. Um rein vasomotorische Einflüsse des Adrenalins kann es sich keineswegs handeln. Denn es kommt eben bei der Herabsetzung der Urinmengen nicht gewissermaßen kompensatorisch zu einer Erhöhung der Konzentration des Urins, wie man es z. B. bei Zirkulationsstörungen, welche in mangelhafter Herzfunktionen ihre Ursache haben, zu sehen gewohnt ist. Sondern, die Urinkonzentration, speziell die prozentualen Zahlen für Kochsalz, fallen in gewissen Versuchen zugleich mit dem Sinken der Harnmengen. Die Erklärung dieser Erscheinung läßt nur die eine Deutung zu, daß das Adrenalin außer den Gefäßen auch die Nierenzellen selbst in ihrer sekretorischen Leistung in hemmendem Sinne beeinflußt.

Man könnte den Einwand machen, weshalb denn die Kochsalzretention durch Adrenalin eine Nierenwirkung sei und nicht so zu erklären, daß Adrenalin das Kochsalz in seinen Depots zurückhalte; die Niere hätte dann bei dem ganzen Vorgang nur eine sekundäre Rolle zu spielen. Das Vorkommen einer „chloration sèche“ *(Marie)* beweist, daß im Gewebe eine Anreicherung von Kochsalz sehr wohl möglich ist. Die osmotische Konzentration der Gewebssäfte braucht dabei garnicht verändert zu werden, sobald das Koch-

salz mit den vorhandenen organischen Stoffen undissociierbare chemische Verbindungen eingeht.

Wir glauben aber doch, diesen Einwand zurückweisen zu dürfen. Wir erinnern an die Versuche von *Grek*, *Jungmann* und *Meyer* mit Durchtrennung der sympathischen Nervenfasern und der einsetzenden Polyurie gleichzeitig mit dem Ansteigen der prozentualen Kochsalzwerte. Hier konnten extrarenale Faktoren ohne weiteres ausgeschlossen werden, weil auch bei einseitiger Splanchnikusdurchtrennung nur diejenige Niere, deren Nerven eben durchtrennt wurden, das erwähnte Verhalten der Kochsalzausscheidung zeigte. Dementsprechend kann man auch bei der gegensätzlichen Maßnahme, der Reizung des Splanchnikus durch Adrenalin, die zustandekommende Hemmung der Kochsalzausscheidung als Folge einer direkten Nierenwirkung ansprechen.

Durch die mitgeteilten Versuche ist nicht nur eine gewisse Abhängigkeit der Nierentätigkeit von der Funktion des chromafinen Systems wahrscheinlich gemacht, sondern zugleich auch auf den Einfluß nervöser Faktoren auf die Nierensekretion hingewiesen. Unter diesen Gesichtspunkten dürfte das Verhalten der Chlorretention bei Nierenaffektionen ein besonderes Interesse beanspruchen, und andererseits könnte man z. B. die Chlorretention bei Pneumonie und anderen fieberhaften Erkrankungen als nervös bezeichnen, als Folge der Reizung nervöser Zentren durch die betreffenden Toxine.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Prof. Dr. *W. Frey* für seine Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Asher u. Jost. »Die sympath. Innervation der Niere.« Ztschr. Biol. 1914. 46. 441.

Bernard, Cl. Leçons de physiologie experiment. hiver 1854/55.

Renner, O. »Ueber die Innervation der Niere.« (Städt. Krankenhaus Augsburg.) Dtsch. Archiv für klin. Med. 110, S. 101—119. 1913.

Derselbe. »Die Innervation der Nebenniere.« (Städt. Krankenhaus Augsburg.) Dtsch. Archiv f. klin. Med. 114, H. 5/6, S. 473—483. 1914.

W. Koelliker, A. »Ueber die Nerven der Milz und der Nieren und über Gallencapillaren.« (Sitzungsber. der Würzburger phys.-med. Ges. 1893 Nr. 2.)

Derselbe. »Ueber die Nerven der Nebennieren.« Neurol. Zentralblatt. 13, 20.

v. Smirnow, A. E. »Ueber die Nervenendigungen in den Nieren der Säugetiere.« (An. Anz. XIX, 14, S. 3 47.)

Eckhard, C., (Gießen). »Zur Deutung der Entstehung der vom vierten Ventrikel aus erzeugbaren Hydrurien. Zeitschr. f. Biologie 44, 407. (1903).

Knoll. »Die Beschaffenheit des Harns nach der Splanchnikussection.« Eckhard's Beitr. 1872. VI. 41.

Meyer, E. »Ueber experimentelle Beeinflussung der Nierentätigkeit vom Nervensystem aus.« Kongr. inn. Med. 1913. 30. 211.

Grek, Johann. (Pharm. Inst., Lemberg.) »Ueber den Einfluß der Durchtrennung und Reizung des Nervus splanchnicus auf die Ausscheidung der Chloride durch die Nieren und das Auftreten von Glykosurie bei Reizung des Nervus splanchnicus.« Arch. f. experim. Path. 68, H. 4, 305. (1912.)

Elliott, T. R. »The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. (Die Beziehungen der Nebenniere zum Splanchnicus.) Res. labor. of univ. coll. hospital med. school.) Journ. of physiol. 44, S. 374—409 (1912).

Ders. »The action of adrenalin.« Proz. Phys. Soz. 20—21. 1904.

Ders. »The innervation of the adrenal glauds.« (Die Innervation der Nebennieren.) (Res. laborat. univ. coll. hosp. med.

school London.) Journal of physiol. Bd. 46, Nr. 3, S. 285—290. 1913.

Laugley. »Das sympathische und verwandte nervöse System der Wirbeltiere.« Exp. Physiol. 1903. II. 2. 218.

Biedl, A. »Innere Secretion, ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie.« Berlin, W. Urban & Schwarzenberg. 1916.

Biberfeld, Joh. (Pharmakol. Inst. Breslau.) »Beiträge zur Lehre von der Diurese. XIII. Ueber die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsecretion.« Pflüger's Arch. Bd. 119 S. 341—359. 1907.

Schattiloff, P. (Physiol. Inst., Zürich.) »Die Nierensecretion im Lichte der Adrenalinwirkung.« Arch. für (Anat. u.) Physiol. 1908. S. 213—232.

Jungmann, Paul. (Med. Polikl., Straßburg i. E.). »Ueber die Beziehungen des Zuckerstiches zum sogenannten Salzstich.« Arch. für exp. Path. 77 H. 1/2 122 (Juni 1914.)

Jungmann, Paul. (Med. Polikl., Straßburg i. E.) »Die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem.« Münch. med. Wo., H. 32, 1760 (Aug. 1913.)

Jungmann, Paul, u. *Meyer, Erich.* (Med. Polikl., Straßburg i. E.). »Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem.« Arch. für exp. Path. 73, H. 1, 49. (Juli 1913.)

Widal, F., Ambard et André Weill. La sécrétion renale des chlorures chez les brightiques oedemateux. (Die Chlorausscheidung im Harn bei oedematösen Nierenkranken.) Sem. med. 32, S. 361—363. 1912.

Marie. Le rétention des chlorures dans ses rapports avec l'oedème. Soc. Biol. 55. 1321. 1903.

Lebenslauf.

Ich wurde am 7. September 1888 als dritter Sohn des Kaufmanns *Ernst Friedrich Bulcke* zu Königsberg i. Pr. geboren. Nachdem ich dort die Vorschule des Königl. Wilhelmgymnasiums besucht hatte, kam ich auf das großherzogliche Wilhelm-Ernst-Gymnasium zu Weimar, wo ich 1907 das Reifezeugnis erhielt. Ich studierte an den Universitäten Greifswald, Freiburg u. München. Da ich mich ursprünglich dem Studium der Naturwissenschaften widmen wollte, leistete ich das einjährige Dienstjahr von 1907 auf 1908 vollständig mit der Waffe ab, und verblieb bis zum Juni 1914 Unteroffizier der Reserve. In Freiburg bestand ich im Sommer-Semester 1910 die ärztliche Vorprüfung, in München im Sommer-Semester 1913 die ärztliche Prüfung. Nachdem ich als Medizinalpraktikant zuerst an der Königl. chirurgischen Universitäts-Klinik in Greifswald, und dann an der Königl. medizinischen Universitäts-Klinik zu Königsberg i. Pr. tätig gewesen war, erhielt ich am 30. Juni 1914 die Approbation als Arzt.

Anfang Juli 1914 begann ich eine achtwöchentliche Übung bei der Kaiserlichen Marine als Unterarzt der Reserve. Bei der Mobilmachung meldete ich mich aktiv, am 11. Nov. 1914 wurde ich zum Marine-Assistenzarzt befördert. Meine Kommandierungen waren Torpedoboots- u. Hilfsminensuchflottillen, S. M. S. »Yorck«, dann annähernd ein Jahr Hilfsarzt beim I. Bataillon 5. Matrosen-Regiments in Flandern und seit dem 1. Februar 1916 Hilfsarzt auf S. M. S. »Derfflinger«.